



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2012

---

## **Beurteilung und Meldung medikamentöser Leberschäden**

Russmann, S ; Kullak-Ublick, G A

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-75383>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Russmann, S; Kullak-Ublick, G A (2012). Beurteilung und Meldung medikamentöser Leberschäden. *Vigilance-News*, (10):9-14.

re Missbildungsgefahr bei Schwangerschaft. Die gesamten Sicherheitsrubriken der Arzneimittelinformation sind weitgehend identisch mit denen bei Isotretinoin.

Von den kumulativ bisher 14 Fallmeldungen betrifft bis auf einen mit Depression keiner die genannten besonders wichtigen Gebiete.

### Wegen der Wichtigkeit wird an die unveränderte Schlussfolgerung erinnert:

Orale Isotretinoin-Präparate dürfen nur von Ärzten oder unter deren Aufsicht verschrieben werden, die mit der Anwendung von systemischen Retinoiden in der Behandlung der schweren Akne vertraut sind und welche umfassende Kenntnisse der Risiken einer Isotretinoin-Therapie und der notwendigen Kontrollen besitzen.

Die Patienten selbst sowie ihre Angehörigen müssen auf die Möglichkeit von Stimmungsschwankungen bis hin zur Depression aufmerksam gemacht werden und dies den behandelnden Fachpersonen unverzüglich melden. Die verschreibenden Ärztinnen und Ärzte müssen ebenfalls sorgfältig auf allfällige Anzeichen einer Depression und/oder ähnlicher Symptome achten, um diese früh erkennen zu können, insbesondere bei Patienten, die in der Vergangenheit bereits unter psychiatrischen Störungen litten. Es ist möglich, dass das alleinige Absetzen von Isotretinoin nicht ausreicht, um die Symptome zu lindern, und dass psychiatrische oder psychologische Massnahmen erforderlich sind, die unverzüglich in die Wege geleitet werden müssen.

In Anbetracht des hohen teratogenen Potentials von Isotretinoin sind die Vorsichtsmassnahmen bei Frauen im gebärfähigen Alter strikt einzuhalten.

Ausführliche Informationen zu Warnhinweisen, Vorsichtsmassnahmen (Teratogenität) und unerwünschten Wirkungen sind in der Fachinformation der oralen Isotretinoin-Präparate zu finden ([www.compendium.ch](http://www.compendium.ch)). In der Schweiz sind folgende orale Isotretinoin-Präparate zugelassen: Roaccutan®, Curakne®, Tretinac®, Isotretinoin-Teva® und Isotretinoin Mepha®.

## Beurteilung und Meldung medikamentöser Leberschäden

Stefan Russmann und Gerd A. Kullak-Ublick

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie und  
Regionales Pharmacovigilance-Zentrum  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100, 8091 Zürich

### Einführung

Medikamentöse Leberschäden (*drug-induced liver injury; DILI*) gehören nicht nur zu den pathophysiologisch und klinisch komplexesten und interessantesten unerwünschten Arzneimittelwirkungen [1], sie bringen auch aus regulatorischer Sicht besonders anspruchsvolle Aufgaben mit sich und sind daher von besonderer Bedeutung für die Arzneimittelsicherheit. So sind medikamentöse Leberschäden zwischenzeitlich die häufigste Ursache für akutes Leberversagen in westlichen Ländern und einer der häufigsten Gründe für den Marktrückzug oder Änderungen der Fachinformation von bereits zugelassenen Medikamenten [2, 3]. Da idiosynkratische Hepatotoxizität typischerweise mit einer Häufigkeit von unter 1:10'000 exponierten Patienten auftritt und nur selten ausreichend grosse und qualitativ hochwertige epidemiologische Studien eine zuverlässige Risikoquantifizierung erlauben [4], spielen durch Pharmacovigilancesysteme gesammelte Fälle oft eine zentrale Rolle bei zeitnahen regulatorischen Entscheidungen bezüglich medikamentöser Leberschäden [5]. Dieser kurze Beitrag möchte daher die Beurteilung und Meldung von medikamentösen Leberschäden im Pharmacovigilancealltag unterstützen. In diesem Sinne stellen wir in **Abbildung 1** auch einen praktischen Abklärungsalgorithmus bei Verdacht auf medikamentöse Leberschäden vor.

### Abklärung

Wie auch bei anderen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) ist der initiale Verdacht auf eine mögliche medikamentöse Ursache der erste wichtige Schritt zur korrekten und zeitnahen Diagnose. Dies ist entscheidend, um das ursächliche Medikament gegebenenfalls umgehend abzusetzen, und damit eine weitere Pro-

gression, im schlimmsten Fall bis zum akuten Leberversagen, zu verhindern. Eine umfangreiche, aktive, bei Bedarf wiederholte, und insbesondere bezüglich Einnahmedauer detaillierte Medikamentenanamnese einschliesslich Phytotherapeutika, Nahrungsergänzungsmitteln und Umwelttoxinen ist daher essentiell (möglicherweise ist ein bedeutender Anteil der Fälle von sogenanntem idiopathischen Leberversagen auf diese zurückzuführen) [6]. Die typischen Latenzzeiten betragen dabei einige Tage bis ca. 6 Wochen und sind bei zytolytischem Verlauf gewöhnlich kürzer als bei cholestatischem.

Eine Grundregel besagt, dass medikamentöse Leberschäden sowohl klinisch als auch histologisch alle anderen Lebererkrankungen imitieren können. Dennoch gibt es für einzelne Medikamente oft typische Manifestationen ("*signature patterns*"). Mögliche klinische Symptome medikamentöser Leberschäden sind abdominelle Schmerzen, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Ikterus und dunkel verfärbter Urin. Bei immunvermittelter Hepatotoxizität können auch Fieber und Hautreaktionen auftreten. Die wichtigsten Laborparameter zur Diagnose und Verlaufsbeurteilung sind Alanin-Aminotransferase (ALT) und alkalische Phosphatase (AP). Sie werden auch zur Klassifizierung in zytolytische vs. cholestatische medikamentöse Leberschäden verwendet (**Box 1**). Dabei ist zu beachten, dass die erste Bestimmung der Leberwerte nach der Verdachtsdiagnose hier ausschlaggebend ist, zumal sich das Muster im Verlauf ändern kann. Bilirubinwerte sind, auch aus prognostischer Sicht, ebenfalls wichtig. Eine Leberbiopsie ist bei Verdacht auf einen medikamentösen Leberschaden gewöhnlich nicht indiziert, kann aber in sehr seltenen Fällen differentialdiagnostisch notwendig sein. Ein Lymphozytentransformationstest ist sehr aufwendig und bedarf spezialisierter Zentren (z. B. Bern), kann in Einzelfällen aber einen wichtigen Beitrag leisten [7]. Die Identifikation und Validierung von neuen Labormarkern zur Hepatotoxizität wird mit Nachdruck betrieben und lässt auf eine zukünftige Diagnostik mit verbesserter Sensitivität und Spezifität hoffen.

Die Differentialdiagnostik zum Ausschluss anderer Ursachen (**Box 2**) beinhaltet im ersten Schritt insbesondere die Suche nach Virushepatitiden und obstruktiven Gallenwegserkrankungen, sowie Ischämien und Sepsis als Ursachen erhöh-

ter Leberwerte. Im weiteren Verlauf wird sie dann im Idealfall durch Hepatologen unterstützt.

Dazu kommt die Berücksichtigung der sogenannten extrinsischen Evidenz. Neben der obligaten aktuellen Literatursuche ist vor allem die 2. Auflage des Textbuchs von Kaplowitz und DeLeve eine umfangreiche, gut strukturierte und für den Alltag sehr zu empfehlende Informationsquelle [8].

### Kausalitätsbeurteilung

Die Kausalitätsbeurteilung erfolgt im Pharmacovigilancealltag nach den allgemeinen CIOMS-Kriterien und basiert somit insbesondere auf dem zeitlichen Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme und dem Ausschluss anderer möglicher Ursachen. Zusätzlich gibt es aber auch spezifisch für medikamentöse Leberschäden entwickelte Richtlinien und Beurteilungsskalen [9, 10]. Hervorzuheben ist die v.a. im regulatorischen Umfeld beliebte RUCAM-CIOMS scale [11]. Auch wenn deren Verwendung bei Meldungen im Schweizer Pharmacovigilancesystem nicht obligatorisch ist, so ist sie doch in jedem Fall sehr hilfreich, um sicherzustellen, dass immer alle wichtigen Beurteilungskriterien systematisch eruiert und dokumentiert werden. Eine Version für den praktischen Alltag kann bei den Autoren angefordert werden oder ist z. B. auch über die von uns dort implementierte kostenlose iOS App "iLiver" verfügbar.

### Management

Insbesondere bei zytolytischer Hepatotoxizität mit raschem und starken ( $>10\times$ ) Anstieg der ALT, sowie den sogenannten "Hy's cases" (ALT  $\geq 3\times$  obere Norm *und* totales Bilirubin  $>2\times$  obere Norm *und* initiale AP  $<2\times$  obere Norm) ist ein sofortiges Absetzen verdächtigter Medikamente notwendig, da diese Konstellationen mit einem erhöhten Risiko für ein akutes Leberversagen assoziiert sind. Bei langsamem und geringem Anstieg der Leberwerte kann hingegen auch ein schrittweises Absetzen gemäss einem für den einzelnen Patienten erstellten Kausalitätsrankings vertretbar sein, da dieses den Vorteil hat, dass die Kausalität dann mitunter besser zugeordnet werden kann, sofern sich ein "positiver

Dechallenge" ergibt. In Fällen mit fehlenden therapeutischen Alternativen bzw. besonders wichtiger Indikation (z. B. antibiotische Therapie bei Tuberkulose) kann unter engmaschiger Monitorisierung der Leberwerte auch eine Fortsetzung der Therapie gerechtfertigt werden, sofern die Werte stabil bleiben (gewöhnlich ALT <5x obere Norm) und keine klinischen Zeichen einer Hepatopathie auftreten.

## Pharmakogenetik der Hepatotoxizität

Die Pharmakogenetik der eigentlich immer multifaktoriell anzusehenden medikamentösen Leberschäden ist äusserst komplex und steht zumindest in naher Zukunft einer zuverlässigen Vorhersage für einzelne Patienten im Wege [1]. Dennoch ist die Identifikation von genetisch gesteuerten Mechanismen und Risikofaktoren sowohl präklinisch als auch klinisch von grosser Bedeutung für das Verständnis und die Prävention medikamentöser Leberschäden. Eine grosse prospektive internationale Studie zu genetischen Risikofaktoren wird aktuell in Zürich koordiniert, und geeignete Fälle können dort gemeldet und eingeschlossen werden (weitere Auskünfte dazu bei den Autoren).

## Literatur

- 1 Russmann S, Jetter A, Kullak-Ublick GA (2010) Pharmacogenetics of drug-induced liver injury. *Hepatology* 52 (2): 748-761 DOI 10.1002/hep.23720
- 2 Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM (2002) Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Annals of internal medicine* 137 (12): 947-954
- 3 Kaplowitz N (2001) Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience* 24 (7): 483-490
- 4 Russmann S, Kaye JA, Jick SS, Jick H (2005) Risk of cholestatic liver disease associated with flucloxacillin and flucloxacillin prescribing habits in the UK: cohort study using data from the UK General Practice Research Database. *British journal of clinical pharmacology* 60 (1): 76-82 DOI 10.1111/j.1365-2125.2005.02370.x
- 5 Stickel F, Baumüller HM, Seitz K, Vasilakis D, Seitz G, Seitz HK, Schuppan D (2003) Hepatitis induced by

Kava (*Piper methysticum rhizoma*). *Journal of hepatology* 39 (1): 62-67

- 6 Stickel F, Kessebohm K, Weimann R, Seitz HK (2011) Review of liver injury associated with dietary supplements. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 31 (5): 595-605 DOI 10.1111/j.1478-3231.2010.02439.x
- 7 Russmann S, Lauterburg BH, Helbling A (2001) Kava hepatotoxicity. *Annals of internal medicine* 135 (1): 68-69
- 8 Kaplowitz N, Deleve LD (2007) Drug-induced liver disease. *Informa Healthcare*.
- 9 Kaplowitz N (2001) Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity. *Hepatology* 33 (1): 308-310
- 10 Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, Hunt CM, Wilke RA, Avigan M, Kaplowitz N, Björnsson E, Daly AK (2011) Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clinical pharmacology and therapeutics* 89 (6): 806-815 DOI 10.1038/clpt.2011.58
- 11 Danan G, Benichou C (1993) Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *Journal of clinical epidemiology* 46 (11): 1323-1330

## Boxen und Abbildungen

### Box 1: Enzymatic classification of drug-induced liver injury

$$R = \frac{\text{ALT value} / \text{ALT ULN}}{\text{AP value} / \text{AP ULN}}$$

ALT = alanine aminotransferase  
AP = alkaline phosphatase  
ULN = upper limit of normal

Interpretation:

R ≥ 5 = Hepatocellular pattern of DILI;  
R > 2 and < 5 = Mixed pattern of DILI;  
R ≤ 2 = Cholestatic pattern of DILI.

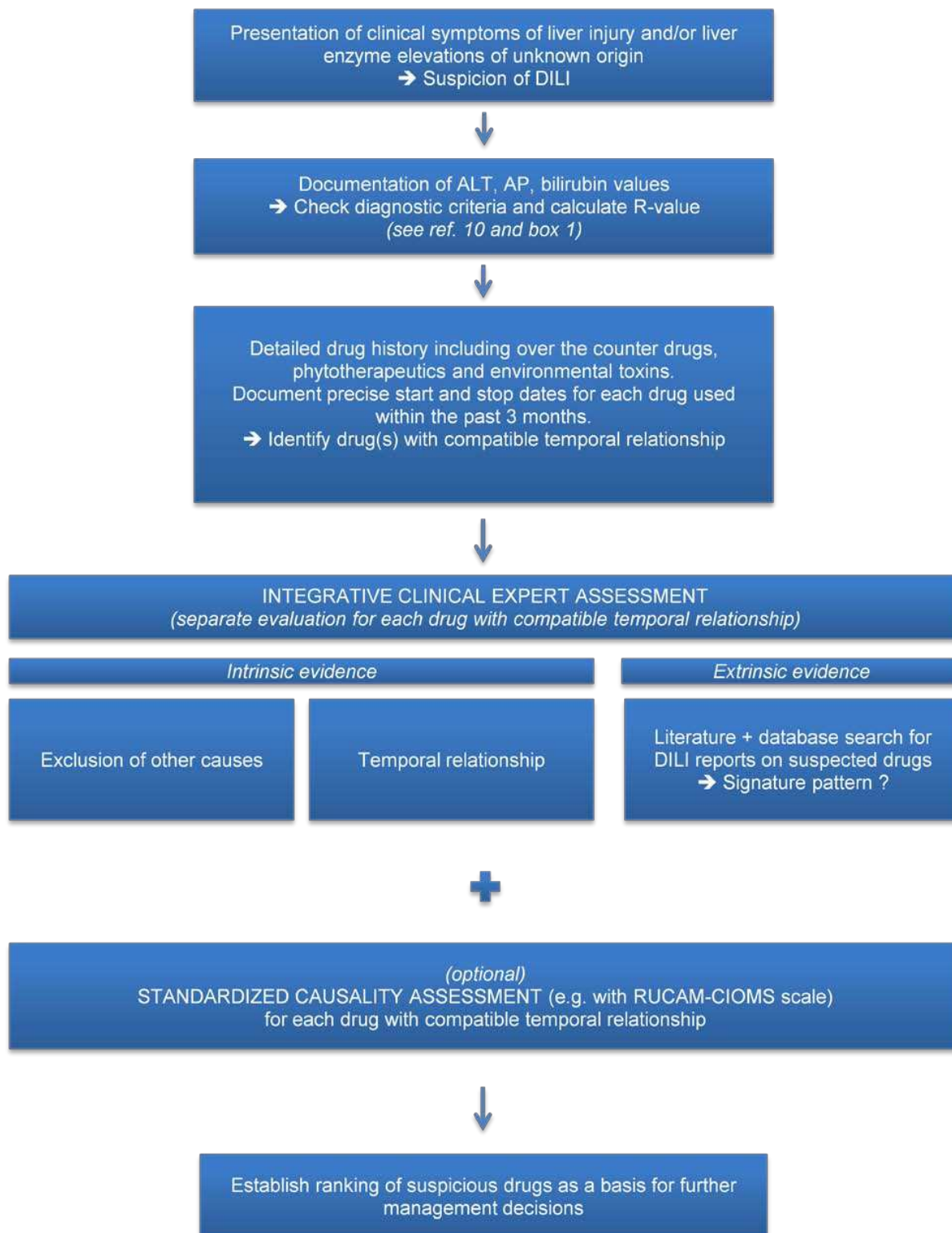
### Box 2: Differential diagnosis in cases of suspected drug-induced liver injury

- Viral hepatitis (HAV, HBV, HCV, HEV, EBV, CMV, HSV)
- Benign obstructive hepatobiliary disease
- Autoimmune hepatitis
- Wilson's disease, hemochromatosis, alpha 1-antitrypsin deficiency

- Alcoholic liver disease
- Bacterial or fungal sepsis
- Congestive heart failure, ischemic liver disease
- Primary or metastatic malignancy of the liver or biliary tract
- Primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis
- Non-alcoholic fatty liver disease and non alcoholic steatohepatitis

**Abbildung 1: Algorithmus zur Abklärung bei Verdacht auf medikamentöse Leberschäden**

## WORK-UP ALGORITHM FOR DRUG-INDUCED LIVER INJURY





## NEU BEI SWISSMEDIC AB DEZEMBER 2012

### ELEKTRONISCHER AUSTAUSCH VON EINZELFALLMELDUNGEN MIT PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEH- MEN VIA E2B-GATEWAY

Ab Dezember 2012, nach einer intensiven Pilotphase, tauscht Swissmedic zunächst mit fünf pharmazeutischen Firmen Einzelfallmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen in beide Richtungen in der produktiven Umgebung aus. Dieser Übermittlungsweg bringt sowohl für Swissmedic als auch für Firmen bedeutsame Vorteile mit sich:

- Kein Zeitverzug bei der Übermittlung
- Bessere Konsistenz durch das Wegfallen einer nochmaligen Dateneingabe
- Effizientere Ressourcen-Nutzung
- Automatische Zuordnung von Follow-up-Berichten
- Automatische Identifizierung von möglichen Doubletten durch Kontrolle verschiedener vorvergebener Referenznummern
- Anlehnung an internationale Standards

Aufgrund dieser Vorteile, wird Swissmedic diesen Übermittlungsweg in Zukunft favorisieren und zum bevorzugten Kommunikationsweg ausbauen. Ab dem zweiten Quartal 2013, nach Errichtung einer entsprechenden technischen Infrastruktur und Supporteinrichtung, wird Swissmedic mit weiteren interessierten Firmen eine Datenübermittlung via Gateway einrichten. Um interessierten Firmen die Gelegenheit zu geben, sich einen Überblick über die notwendigen technischen, organisatorischen und prozeduralen Voraussetzungen zu verschaffen, wird Swissmedic vorab am 5. Dezember 2012 in einem Einführungsworkshop zum Vorgehen informieren. An dieser Veranstaltung werden Vertreter der gegenwärtig teilnehmenden Firmen, Vertreter des Gateway-Betreibers sowie Vertreter von Swissmedic anwesend sein, um einen umfassenden Einblick geben zu können.

Link:

<http://www.swissmedic.ch/aktuell/00051/02058/index.html?lang=de>

Swissmedic sieht in der Einführung des elektronischen Datenaustausches zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen einen bedeutenden Fortschritt für das effiziente Management von Sicherheitsdaten zur Gewährleistung der Patientensicherheit.